

Союз Советских
Специалистических
Республик



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 09.06.76(21) 2179151/2368958/
/23-04

(23) Приоритет 26.09.75(32) -

(31) - (33) -

Опубликовано 15.04.79. Бюллетень № 14

Дата опубликования описания 15.04.79

(11) 657745

(51) М. Кл.²

С 07 D 231/18
//A 01 N 9/22

(53) УДК 547.772.
.07(088.8)

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Такуо Коноуне и Кацухико Кавакура
(Япония)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Санкио Компани Лимитед"
(Япония)

THE BRITISH LIBRARY

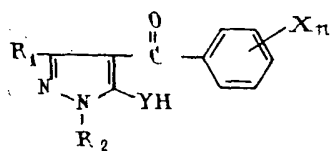
7 SEP 1979

SCIENCE REFERENCE LIBRARY

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛА
ИЛИ ИХ СОЛЕЙ ИЛИ ЭФИРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ
КИСЛОТ

1

Изобретение относится к способу
получения новых производных пиразола
формулы I



где R₁ - атом водорода или C₁-C₆- ал-
кил;

R₂ - C₁-C₆- алкил или C₃-C₆ - ал-
кенил, X - атом галогена, нитрогруп-
па, C₁-C₄- алкил, моно - тригалогени-
15 рованный C₁-C₂- алкил, C₁-C₄- алкок-
сигруппа, C₁-C₄- алкансульфонил,
цианогруппа, C₁-C₄-алкилтиогруппа,
алифатический C₂-C₅- ацил или бензоил;
n = 1, 2, 3, 4, причем если n = 2, 20
3 или 4, то заместители X могут быть
одинаковые или различные, при условии,
что X не является 2-хлор- или 4-нитро-
заместителем, если R₁ и R₂ - метиль-
25 ные группы, n=1 и Y - атом кислорода,
или их солей или эфиров органических
кислот, которые обладают биологичес-
кой активностью.

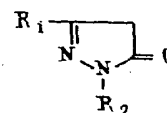
Известны производные 1,3-диметил-
-4-(2-хлорбензоил)-5-оксипиразола и 30

2

1,3-диметил-4-(4-нитробензоил)-5-ок-
сипиразола, однако нет сообщений об
их биологической активности [1].

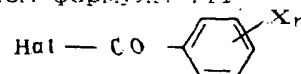
5 Целью изобретения является способ
получения новых производных пиразола
формулы I или их солей или эфиров
органических кислот, которые облада-
ют биологической активностью.

10 Эта цель достигается предлагаемым
способом получения соединений форму-
лы I, заключающимся в том, что произ-
водное пиразола формулы II



где R₁ и R₂ имеют значения, приведен-
ные выше.

подвергают взаимодействию с галоид-
ным ацилом формулы III



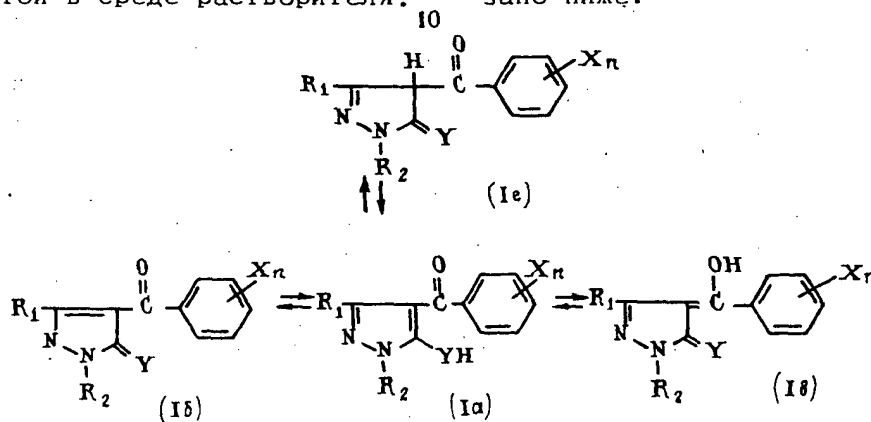
где X и n имеют значения, приведен-
ные выше, и Hal - атом галогена,
и выделяют целевой продукт в свобод-
ном виде или в виде соли или эфира
органической кислоты.

Для получения эфира органической кислоты соответствующее свободное 5-окси- или 5-меркаптосоединение подвергают реакции с ацилирующим агентом, для получения соли с катионом раствор соединения формулы I подщелачивают до значения pH не менее 3 в присутствии катиона, для получения аддитивных солей с кислотами соединение формулы I обрабатывают нужной кислотой в среде растворителя.

В качестве ацилирующего агента применяют ацилгалогенид, или ангидрид кислоты, или карбоновую кислоту в присутствии карбодиимида.

Реакцию с ацилирующим агентом осуществляют в присутствии акцептора кислоты.

Соединения формулы 1 могут находиться в таутомерных формах как показано ниже:

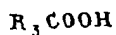


где R_1 , R_2 , X , Y и n имеют значения, приведенные выше.

Соли соединений формулы I включают соли от одновалентных до трехвалентных ионов металлов, например натрия, калия, кальция, магния, алюминия, железа, марганца, цинка, никеля, кобальта или меди; соли с комплексными ионами, например формул $[Cu(H_2O)_2]^{++}$, $[Mn(H_2O)_2]^{++}$, $[Ni(H_2O)_2]^{++}$, $[Al(OH)]^{++}$, $[Zn(OH)]^{++}$, $[Cu(OH)]^{++}$, $[Cu(NH_2)]^{++}$ или $[Co(NH_2CH_2CH_2NH_2)]^{++}$ соли с ионом аммония, например формул N^+H_4 , $N^+H(CH_3)_3$, $N^+H_2CH(CH_3)_2$, $N^+H_3CH_2CH_2OH$ или $N^+H_3CH_2CH_2OC_2H_5$, соли с минеральными кислотами, например с хлористоводородной, серной, азотной или бромистоводородной кислотой.

В образовании эфиров органических кислот соединений формулы I участвуют следующие кислоты.

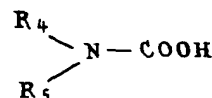
1). Алифатическая, алициклическая или ароматическая карбоновая кислота формулы



где R_3 - нормального или изостроения C_1 - C_{17} -алкил, например метил, этил, n -пропил, изопропил, n -бутил, изобутил, трет-бутил, гептил, ундецил, тетрадецил или гептадецил; C_1 - C_4 -алкил, особенно C_1 или C_2 , замещенный 1-4 атомами галогена, например хлорметил, бромметил, йодметил, 2,2,2-трихлорэтил, 2,2-дибромэтил, 2,2,2-трибромэтил, 2-йодэтил, 2,2-диодэтил; нормального или изостроения C_2 - C_{17} -алкенил, особенно C_2 - C_5 , например винил, изопропенил, пропенил, 1-метил-2-пропенил, 2-метил-2-пропенил, 2-бутенил, 1-метил-2-бутенил,

2-метил-2-бутенил, 3-бутенил, 1-метил-3-бутенил, 2-метил-3-бутенил, 2-гептенил, 2-ундеценил, 2-тетрадеценил, 2-гептадеценил, 3-гептадеценил или 8,11-гептадекадиенил; 5- или 7-членный циклоалкил, например циклопентил, циклогексил или циклогептил; фенил, содержащий 1-3 заместителя, выбранных из нитрогруппы, атома галогена и C_1 - C_4 -алкила, особенно C_1 , например фенил, 2-нитрофенил, 4-нитрофенил, 2-толил, 3-толил, 4-толил, 2-хлорфенил, 4-хлорфенил, 2-бромфенил, 4-бромфенил, 2,4-дихлорфенил, 2,4,6-трихлорфенил или 2-хлор-4-нитрофенил; фенилалкил, который может иметь 1-3 заместителя, выбранных из нитрогруппы и атомов галогена, в фенильном радикале и алкильный остаток которого содержит 1-5 атомов углерода, особенно 1 или 2 атома углерода, например бензил, фенилэтил, фенилпропил, фенилбутил, фенилпентил, 4-нитробензил, 4-нитрофенилэтил, 2-хлорбензил, 4-хлорфенилэтил, 2-бромбензил, 4-бромфенилэтил, 3-(2,4-дихлорфенил)-пропил или 4-(2,4,6-трихлорфенил)-бутил; стирил; или феноксиалкил с 1 или 2 заместителями, выбранными из атомов галогена и метильных групп в фенильном остатке, содержащий 1-3 атома углерода в алкильном остатке.

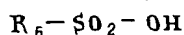
2). Производные карбаминовой кислоты формулы



где R_4 и R_5 каждый представляет собой C_1 - C_4 -алкил нормального или

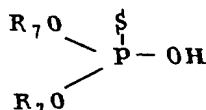
изостроения, например метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил или изобутил, или R_4 и R_5 вместе образуют пентаметиленовую группу.

3). Сульфокислота формулы



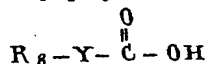
где R_6 - C_1-C_4 - алкил нормального или изостроения, например метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил или изобутил; C_1-C_3 - алкил, замещенный 1-3 атомами галогена, особенно C_1 или C_2 , например хлорметил, бромметил, йодметил, трифторметил, 1-хлорэтил, 1-бромэтил или 1,1-дихлорэтил; или фенил, который может быть замещен C_1-C_{12} - алкилом нормального или изостроения, особенно C_1 или C_2 , например метилом, этилом, н-пропилом, изопропилом, н-бутилом, изобутилом или додецилом; или атомом галогена, например хлором.

4). Дизфир тиофосфорной кислоты формулы



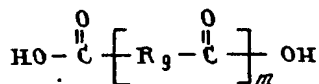
где одинаковые или разные заместители R_7 могут представлять собой нормального или изостроения C_1-C_4 - алкилы, например метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил или изобутил.

5). Моноэфир угольной или тиоугольной кислоты формулы



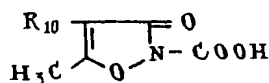
где R_8 - нормального или изостроения низший C_1-C_4 - алкил, например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил или втор-бутил; фенил; или фенилалкил с 1-3 заместителями, выбранными из нитрогрупп и атомов галогена, в фенильном остатке, например бензил, фенилэтил, 2-бромбензил-2,4-дихлорбензил или 2,4,6-трихлорбензил; а Y - атом кислорода или серы.

6). Двухосновная кислота формулы



где $m = 0$ или 1; R_9 - C_1-C_{10} - алкилен, например метилен, этилен, триметилен, тетраметилен, октаметилен или декаметилен; винилен; о-, м- или п-фенилен; или связь между атомами углерода.

7). 3-Оксо-4-изоксазолин-2-илкарбоновая кислота формулы



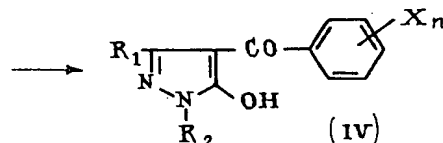
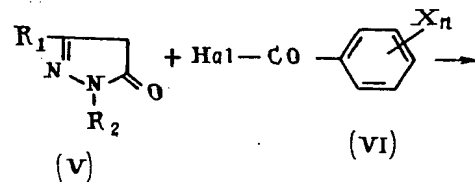
где R_{10} - атом водорода или галогена.

Предпочтительные кислоты для проведения этерификации включают карбо-

вую кислоту вышеуказанной формулы, где R_3 - галоидалкил, содержащий 1-2 атома углерода и 1-4 атома галогена, C_3-C_5 - алкенил, 5-или 6-членный циклоалкил, фенил, возможно содержащий 1-3 заместителя, выбранных из нитрогрупп, метильных групп и атомов галогена; фенилалкил, содержащий 1 или 2 атома углерода в алкильной части и возможно содержащий 1-3 заместителя, выбранных из нитрогрупп и атомов галогена, в фенильном остатке; феноксиалкил, содержащий 1 или 2 атома галогена в алкильной части и возможно 1 или 2 заместителя, выбранных из атомов галогена и нитрогруппы; сульфокислоты вышеупомянутой формулы, где R_6 - C_1-C_3 - алкил, галоидалкил, содержащий 1 или 2 атома углерода и 1-3 атома галогена, или фенил, возможно содержащий заместители из C_1-C_2 - алкила или атомов галогена; и двухосновные кислоты указанной формулы где R_9 - алкилен, содержащий 1-3 атома углерода, а $m = 0$ или 1.

Соединения формулы I, их соли и эфиры органических кислот легко получают приведенными ниже способами.

Способ А. Производные 5-оксипиразола (IV) получают при взаимодействии производных пирозола-5 (V) с галоидными ацилами (VI) в присутствии акцептора кислоты по следующей схеме



где R_1 , R_2 , X и n имеют значения, приведенные выше, а NaI - атом галогена.

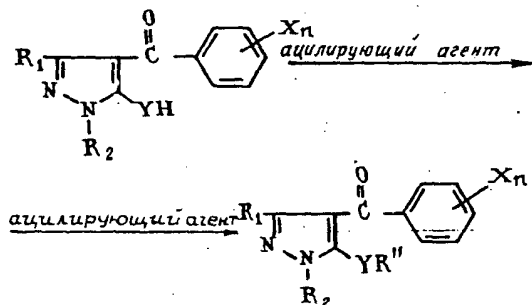
Указанный процесс предпочтительно осуществлять в присутствии растворителя. В качестве растворителя можно использовать любой растворитель, не принимающий участия в реакции, например простые эфиры или их смеси, например диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, системы диэтиловый эфир/диоксан, тетрагидрофуран/диоксан; галогенированные углеводороды, например дихлорметан, четыреххлористый углерод; вторичные или третичные спирты, например изопропанол, изобутанол, трет-бутанол. Предпочтительно использовать простые эфиры и вторичные спирты. Реакцию также предпочтительно проводить в присутствии катализатора.

В качестве катализатора можно применять гидроокись щелочноземель-

ного металла, например гидроокись кальция. Предпочтительное количество катализатора составляет 1-2 моля на 1 моль исходного соединения (V). Температура реакции не имеет существенного значения, реакцию можно осуществлять при комнатной температуре или при температуре кипения используемого растворителя, предпочтительно при температуре кипения растворителя. Время реакции можно варьировать в зависимости преимущественно от температуры реакции и от типа применяемых реагентов, но обычно оно составляет примерно 1-10 час. В качестве галогидных ацилов для указанной реакции можно использовать, например, хлорангидриды или бромангидриды кислот.

После завершения реакции целевые соединения можно извлекать из реакционной смеси обычными способами.

Способ Б. Эфиры органических кислот соединений формулы I получают при взаимодействии соединений формулы I с ацилирующим агентом по следующей схеме



где R_1 , R_2 , X , Y и n имеют значения, приведенные выше, а R'' — остаток органической кислоты.

Указанную реакцию можно предпочтительно осуществлять в присутствии растворителя. Нет особого ограничения растворителя, если он не принимает участия в данной реакции. Предпочтительно используют простые эфиры или их смеси, например диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, смесь диэтилового эфира с диоксаном, смесь тетрагидрофурана с диоксаном; ароматические углеводороды, например бензол, толуол, ксилол; галогенированные углеводороды, например дихлорметан, хлороформ, четыреххлористый углерод, особенно ароматические углеводороды и простые эфиры. В качестве ацилирующих агентов применяют галогидные ацилы, например хлорангидриды и бромангидриды кислот; карбоновые кислоты в присутствии амидов карбоновых кислот, например 1,3-дихлоргексилкарбодиимид; или ангидриды кислот. Предпочтительно применять хлорангидриды и реакцию осуществлять в присутствии акцептора кислоты. Температура реакции не имеет существенного значения, и реакцию обычно проводят при температуре от комнатной до точки кипения раствори-

теля. Время реакции может варьировать в зависимости преимущественно от температуры реакции и от применяемых реагентов, оно обычно составляет примерно 1-24 час.

Способ В. Соли соединения формулы I с металлами, комплексным ионом и ионом аммония образуются при регулировании значения pH раствора соединения формулы I до величины не менее, чем примерно 3, в присутствии катиона. Нет особого ограничения растворителя, который можно применять для образования солей. Используют, например, воду; спирты, например метанол или этанол; простые эфиры, например тетрагидрофуран или диоксан; ароматические углеводороды, например бензол; галогенированные углеводороды, например дихлорметан или хлороформ, или смеси этих органических растворителей с водой. В зависимости от изменений валентности катиона и растворителя получают разнообразные соли с разными соотношениями соединения формулы I и катиона. Образуются соли с таким соотношением, составляющим 1:1, 1:2, 1:3 и т.д.

Способ Г. Соли соединения формулы I и минеральной кислоты легко получают при смешивании соединения формулы I с минеральной кислотой в среде подходящего растворителя. Предпочтительно применяют, например, воду; спирты, например метанол или этанол; простые эфиры, например тетрагидрофуран или диоксан; ароматические углеводороды, например бензол; галогенированные углеводороды, например дихлорметан или хлороформ; или смеси этих органических растворителей с водой. Соли с минеральной кислотой образуются при значении pH не более, чем примерно 3.

Пример 1. 1,3-диметил-4-(4-нитробензоил)-5-оксипиразол.

В 22 мл сухого диоксана растворяют 2,23 г 1,3-диметилпиразолона-5, а затем к полученной смеси добавляют 2,96 г гидроокиси калия. По каплям добавляют 3,71 г хлорангидрида нитробензойной кислоты при перемешивании при комнатной температуре. Кончив добавлять, смесь кипятят с обратным холодильником 1 час. После завершения реакции реакционную смесь постепенно охлаждают, а затем туда добавляют 40 мл 2 н. раствора соляной кислоты. Выпавшие кристаллы извлекают фильтрованием и промывают водой с получением 4,38 г неочищенных кристаллов. Продукт перекристаллизовывают из метанола с получением 3,62 г целевого продукта в виде бледно-желтых призм с т.пл. 234-235°C. Выход 69,3%.

Вычислено, %: C 55,17; H 4,24;
N 16,09.

$C_{12}H_{11}N_3O_4$
Найдено, %: C 55,17; H 4,14;
N 16,06.

Пример 2. 1,3-Диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-оксипиразол. 5
В 65 мл изопропанола суспендируют 4,48 г 1,3-диметилпиразолона-5 и 3 г гидроокиси кальция и полученную суспензию кипятят с обратным холодильником 30 мин при перемешивании. После 10 охлаждения по каплям добавляют 8,4 г хлорангидрида 2,4-дихлорбензойной кислоты. Затем смесь кипятят с обратным холодильником 2 час. Растворитель отгоняют от реакционной смеси и к 15 остатку добавляют 15 мл воды. Смесь подкисляют 23 мл 2 н. раствора соляной кислоты и экстрагируют 69 мл хлороформа. Хлороформенный слой промывают водой, а органическую фазу отделяют и высушивают. Хлороформ отгоняют. Остаток перекристаллизовывают из этанола и получают 7,6 г целевого продукта в виде бесцветных призм с т.пл. 165-166°C. Выход 66,7%.

Вычислено, %: C 50,55; H 3,53;
N 9,82; Cl 24,88.

$C_{12}H_{11}N_3O_4$
Найдено, %: C 50,85; H 3,54;
N 9,81; Cl 24,55.

Пример 3. 1-метил-3-н-пропил-4-(2-хлорбензоил)-5-оксипиразол. 30
1,4 г 1-метил-3-н-пропилпиразолона-5 растворяют в 10 мл диоксана при нагревании, а затем к полученному раствору добавляют 1,5 г хлористого кальция. По каплям добавляют 1,75 г хлорангидрида 2-хлорбензойной кислоты при перемешивании при 50°C. После при- 35 капывания смесь кипятят с обратным холодильником 1 час. После завершения реакции реакционную смесь постепенно охлаждают и добавляют 100 мл 2 н. раствора соляной кислоты. Смесь экстрагируют 70 мл хлороформа и органический слой отделяют. Слой промывают водой, высушивают над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют 40 с получением 2 г остатка в виде бурого масла. Полученный остаток растворяют в небольшом количестве бензола и адсорбируют на колонке с силикагелем, которую затем элюируют смесью бензола с этанолом (50:1), и получают 0,6 г кристаллов. Кристаллы перекристаллизовывают из смеси метанола с водой (7:3) с получением целевого продукта в виде бесцветных призм, т.пл. 125-126°C. Выход 9,2%.

Вычислено, %: C 60,33; H 5,42;
N 10,05; Cl 12,72.

$C_{14}H_{15}ClN_2O_2$
Найдено, %: C 60,44; H 5,43;
N 10,25; Cl 12,72.

По методикам, описанным в примерах 1-3, получают следующие соединения:

- 1,3-диметил-4-(3-хлорбензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 176,5-177,5°C;
- 1,3-диметил-4-(4-хлорбензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 202-204°C;
- 1,3-диметил-4-(2-хлорбензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 154-155°C;
- 1,3-диметил-4-(3,4-дихлорбензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 255-257°C;
- 1,3-диметил-4-(4-метилбензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 114-116°C;
- 1,3-диметил-4-(3-метилбензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 145-146°C;
- 1,3-диметил-4-(2-метоксибензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 162,5-163,5°C;
- 1,3-диметил-4-(3-нитробензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 246-247°C;
- 1,3-диметил-4-(3,5-динитробензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 261-262°C;
- 1,3-диметил-4-(4-бромбензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 207-208°C;
- 1,3-диметил-4-(3,5-дихлорбензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 248-249°C;
- 1,3-диметил-4-(2-нитробензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 233-234°C;
- 1,3-диметил-4-(4-бензоилбензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 194-195°C;
- 1,3-диметил-4-(2-фторбензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 158-159°C;
- 1,3-диметил-4-(2-бромбензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 154-156°C;
- 1,3-диметил-4-(2,5-дихлорбензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 183-184°C;
- 1,3-диметил-4-(4-метоксибензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 214-216°C;
- 1,3-диметил-4-(3,4-диметоксибензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 154-155°C;
- 1,3-диметил-4-(4-трет-бутилбензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 172-173°C;
- 1,3-диметил-4-(3,4-диметилбензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 197-198°C;
- 1,3-диметил-4-(3,5-диметилбензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 165-167°C;
- 1,3-диметил-4-(2-хлор-4-нитробензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 197-197,5°C;
- 1-метил-4-(2-хлорбензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 107-110°C;
- 1,3-диметил-4-(3,5-диметоксибензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 181-182°C;
- 1,3-диметил-4-(2-нитро-5-метилбензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 257-258°C;
- 1,3-диметил-4-(4-метансульфонилбензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 257-259°C;
- 1-изопропил-3-метил-4-(2-хлорбензоил)-5-оксипиразол, $n_D^{20} = 1,5705$;
- 1,3-диметил-4-(2-йодбензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 171-172°C;
- 1,3-диметил-4-(4-фторбензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 181°C;
- 1,3-диметил-4-(4-цианобензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 208°C;
- 1,3-диметил-4-(2-ацетилбензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 142-143°C;
- 1,3-диметил-4-(2,4,5-трихлорбензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 156-157°C;
- 1,3-диметил-4-(2,3,4,5-тетрахлорбензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 225-226°C;
- 1,3-диметил-4-(3-метил-4-нитробензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 252-254°C;

1,3-диметил-4-(2-нитро-4-хлорбензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 223-224°C;

1,3-диметил-4-(3,4,5-триметоксибензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 189-191°C;

1-этил-3-метил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 176-177°C;

1-этил-3-метил-4-(2-нитро-4-хлорбензоил)-5-оксипиразол, т.пл. 196-197°C.

Пример 4. 1,3-Диметил-4-(2-хлорбензоил)-5-ацетоксипиразол.

В смеси 20 мл бензола и 0,51 г триэтиламина растворяют 1,25 г 1,3-диметил-4-(2-хлорбензоил)-5-оксипиразола и добавляют 0,4 г хлористого ацетила по каплям при комнатной температуре и при перемешивании. Затем смесь перемешивают при комнатной температуре 3 час. После завершения реакции к реакционной смеси добавляют воду для растворения солей и органический слой отделяют. Органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Полученное маслянистое вещество перекристаллизовывают из н-гексана с получением неочищенного кристаллического вещества, которое перекристаллизовывают из метанола, и получают 1,20 г целевого продукта в виде бесцветных призм с т.пл. 78-79°C. Выход 82,2%.

Вычислено, %: С 57,45; Н 4,48; N 9,57; Cl 12,11.

$C_{14}H_{13}ClN_2O_3$
Найдено, %: С 57,50; Н 4,45; N 9,61; Cl 12,23.

ИК-спектр (жидкий парафин): $\nu_{C=O}$ = 0 1793 cm^{-1} .

Пример 5. 1,3-Диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-лауроилоксипиразол.

В 10 мл бензола растворяют 0,285 г 1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-оксипиразола, а затем туда добавляют 0,2 мл триэтиламина. При охлаждении льдом добавляют по каплям раствор 0,27 г хлорангидрида лауриновой кислоты в 5 мл бензола. После завершения прикапывания раствора полученную смесь перемешивают при комнатной температуре 19 час. После завершения реакции к реакционной смеси добавляют эфир, затем реакционную смесь промывают последовательно водой, 1 н. раствором соляной кислоты, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлористого натрия. Затем реакционную смесь высушивают над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Полученный остаток перекристаллизовывают из н-гексана при охлаждении льдом и получают 0,46 г целевого продукта в виде белых кристаллов с т.пл. 56°C. Выход 98,0%.

1,3-Диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-(4-метоксибензоилокси)-пиразол имеет т.пл. 94°C. ✓

Пример 6. 1,3-Диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-хлорацетоксипиразол.

В смеси 10 мл бензола и 0,2 мл триэтиламина растворяют 0,285 г 1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-оксипиразола, а затем к раствору по каплям добавляют раствор 0,18 г хлористого хлорацетила в 5 мл бензола при охлаждении льдом и перемешивании. После завершения добавления по каплям полученную смесь перемешивают при комнатной температуре 2 час.

После завершения реакции к реакционной смеси добавляют эфир, после чего смесь последовательно промывают тремя порциями по 50 мл воды и высушивают над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель отгоняют и полученный остаток перекристаллизовывают из н-гексана с получением 0,297 г целевого продукта в виде белых кристаллов с т.пл. 120-122°C. Выход 82,0%.

Вычислено, %: С 46,50; Н 3,07; N 7,25; Cl 29,41

$C_{14}H_{11}Cl_2N_2O_3$
Найдено, %: С 46,25; Н 3,08; N 7,81; Cl 29,32.

ИК-спектр (жидкий парафин): $\nu_{C=O}$ 1790 cm^{-1} .

По методике, описанной в приведенных примерах 4-6, получают следующие соединения:

35 1,3-диметил-4-(2-хлорбензоил)-5-(N,N-диметилкарбамоилокси)-пиразол, т.пл. 115-116°C;

1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-стеароилоксипиразол, т.пл. 57-61°C;

40 1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-кродонилоксипиразол, т.пл. 87-89°C;

1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-бензоилоксипиразол, т.пл. 138-139°C;

45 1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-ацетоксипиразол, т.пл. 81-82°C;

1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-ацетилтиопиразол, n_D^{25} = 1,5890;

1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-пропионилоксипиразол, т.пл. 48°C;

50 1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-изобутирилоксипиразол, т.пл. 101-102°C;

1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-линолеилоксипиразол, n_D^{25} = 1,5196;

55 1,3-диметил-4-(2-хлор-4-нитробензоил)-5-бензоилоксипиразол, т.пл. 163°C;

1,3-диметил-4-(2-хлор-4-нитробензоил)-5-(4-хлорбензоилокси)-пиразол, т.пл. 194°C;

60 1,3-диметил-4-(2-хлор-4-нитробензоил)-5-(2-хлор-4-нитробензоилокси)-пиразол, т.пл. 182-184°C;

1,3-диметил-4-(2-хлор-4-нитробензоил)-5-циннамоилоксипиразол, т.пл. 164°C;

65

бис-[1,3-диметил-4-(2-хлор-4-нитробензоил)-5-пиразолил]-сукцинат, т.пл. 203°C;

1,3-диметил-4-(2-хлор-4-нитробензоил)-5-ацетоксипиразол, т.пл. 133°C;

1,3-диметил-4-(2-хлор-4-нитробензоил)-5-пивалоилоксипиразол, т.пл. 157-158°C;

1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-фенилацетоксипиразол, т.пл. 74-76°C;

1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-(4-хлорфенилацетокси)-пиразол, т.пл. 130-131°C;

1,3-диметил-4-(4-нитробензоил)-5-ацетоксипиразол, т.пл. 179-180°C;

1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-циклогексилкарбонилоксипиразол, т.пл. 98-99°C;

1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-(2,4-дихлорфеноксиацетокси)-пиразол, т.пл. 107-108°C;

1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-(2,4-дихлорбензоилокси)-пиразол, т.пл. 168-169°C;

бис-1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-пиразолилсебакат, т.пл. 143-144°C;

1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-(4-метилбензоилокси)-пиразол, т.пл. 197-198°C.

Пример 7. 1,3-Диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-пиразолилметансульфат.

В смеси 0,1 г триэтиламина и 5 мл сухого бензола растворяют 0,29 г 1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-оксипиразола, а затем добавляют по каплям 0,1 хлорангидрида метансульфокислоты при комнатной температуре и при перемешивании. После завершения добавления по каплям полученную смесь перемешивают при комнатной температуре 12 час. После завершения реакции к реакционной смеси добавляют 10 мл воды и органический слой отделяют. Органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют.

Полученный остаток перекристаллизовывают из н-гексана с получением 0,3 г целевого продукта в виде белых игл с т.пл. 73-74°C. Выход 83,3%.

ИК-спектр (жидкий парафин): ν_{302} 1355 см⁻¹, 1180 см⁻¹.

По методике, описанной в примере 7, получают следующие соединения:

1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-пиразолил-4-толуолсульфонат, т.пл. 122-124°C;

1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-пиразолилбензолсульфонат, т.пл. 88-89°C;

1,3-диметил-4-(2-нитро-4-хлорбензоил)-5-пиразолил-4-толуолсульфонат, т.пл. 129-130°C;

1,3-диметил-4-(2-нитро-4-хлорбензоил)-5-пиразолилбензолсульфонат, т.пл. 127-138°C;

1-этил-3-метил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-пиразолил-4-толуолсульфонат, т.пл. 115-116°C;

1-этил-3-метил-4-(2-нитро-4-хлорбензоил)-5-пиразолил-4-толуолсульфонат, т.пл. 100-101°C;

1,3-диметил-4-(2-хлорбензоил)-5-пиразолилметансульфонат, т.пл. 97-98°C.

Пример 8. 1,3-Диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-(5-метил-3-оксо-4-изоксазолин-2-илкарбонилокси)-пиразол.

В 4 мл сухого бензола растворяют 0,1 г 3-окси-5-метилизоксазола, а затем добавляют 0,5 г жидкого фосгена. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 час смесь кипятят с обратным холодильником 1 час. После завершения реакции реакционную смесь постепенно охлаждают и избыток фосгена и бензола отгоняют под вакуумом. Остаток растворяют в 5 мл сухого бензола и по каплям и при перемешивании добавляют раствор 0,3 г 4-(2,4-дихлорбензоил)-1,3-диметил-5-оксипиразола и 0,1 г триэтиламина в 5 мл сухого бензола при комнатной температуре и при перемешивании. После завершения добавления по каплям смесь перемешивают при комнатной температуре еще 1 час. После завершения реакции к реакционной смеси добавляют 10 мл воды и органический слой отделяют. Органический слой промывают последовательно 1 н. раствором соляной кислоты, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и водой и высушивают над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель отгоняют и полученный остаток перекристаллизовывают из системы бензола и гексана с получением 0,25 г целевого продукта в виде белых игл с т.пл. 180-182°C. Выход 61,0%.

Вычислено, %: С 49,78; Н 3,19; N 10,24; Се 17,28.

$C_{17}H_{13}O_5N_3$
Найдено, %: С 49,75; Н 3,31; N 10,31; Се 17,05.

ИК-спектр (жидкий парафин): $\nu_{C=O}$ 1785 см⁻¹.

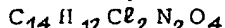
По методике, описанной в примере 8, получают 1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-(3-оксо-4-хлор-5-метил-4-изоксазолин-2-илкарбонилокси)-пиразол, т.пл. 204-206°C.

Пример 9. 1,3-Диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-метоксикарбонилоксипиразол.

В смеси 20 мл сухого бензола и 0,28 г триэтиламина растворяют 0,72 г 1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-оксипиразола, а затем по каплям добавляют 0,26 г метилового эфира хлоругольной кислоты при комнатной температуре и при перемешивании. После завершения реакции реакционную смесь отстаивают 12 час, а затем добавляют

30 мл воды. Бензольный слой отделяют, а водный слой экстрагируют бензолом. Бензольный слой и бензольный экстракт соединяют и смесь промывают водой и высушивают над безводным сульфатом натрия. Затем растворитель отгоняют и полученный остаток перекристаллизовывают из небольшого количества *N*-гексана с получением 0,77 г целевого продукта в виде белых кристаллов с т.пл. 86–88°C. Выход 92 %.

Вычислено, %: С 49,00; Н 3,52; N 8,16; Се 20,66.



Найдено, %: С 49,05; Н 3,56; N 8,33; Се 20,44.

ИК-спектр (жидкий парафин): $\nu_{C=O}$ 1771 см⁻¹.

По методике, описанной в примере 9, получают следующие соединения:

1,3-диметил-4-(2-хлорбензоил)-5-метоксикарбонилоксипиразол, т.пл. 69–70°C;

1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-*N*-пропоксикарбонилоксипиразол, т.пл. 59–62°C;

1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-бензилоксикарбонилоксипиразол, т.пл. 87–90°C;

бис-[1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-пиразолил]-карбонат, т.пл. 166–168°C;

1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-феноксикарбонилоксипиразол, т.пл. 159–160°C;

1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-фенилтиокарбонилоксипиразол, т.пл. 83–84°C;

1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-*N*-бутилтиокарбонилоксипиразол-₁₆, т.пл. 156–158°C;

1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-этилтиокарбонилоксипиразол, т.пл. 157–158°C;

1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-бензилтиокарбонилоксипиразол, т.пл. 159–160°C.

Пример 10. 0,0-Диэтил-0-[1,3-диметил-4-(2-хлорбензоил)-5-пиразолил]-тиофосфат.

Смесь 1,0 г 4-(2-хлорбензоил)-1,3-диметил-5-оксипиразола, 20 мл бензола, 0,433 г триэтиламина и 0,81 г хлорангидрида 0,0-диэтилтиофосфорной кислоты кипятят с обратным холодильником при перемешивании 6,5 час. После завершения реакции реакционную смесь постепенно охлаждают и добавляют воду для растворения солей. Органический слой отделяют, промывают водой, высушивают над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Полученный маслянистый остаток подвергают хроматографированию на колонке с 10 г силикагеля, а затем перекристаллизовывают из *N*-гексана с получением 0,28 г целевого продукта с т.пл. 71–74°C. Выход 17,8%.

Вычислено, %: С 47,41; Н 5,00; N 6,95; Се 8,80.



Найдено, %: С 47,83; Н 4,94; N 6,76; Се 9,08; Р 7,35.

Пример 11. Кальциевая соль 1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-оксипиразола.

В 50 мл воды суспендируют 2,85 г 1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-оксипиразола и суспензию растворяют примерно в 5 мл 2 н. раствора гидроксида натрия. Добавляют раствор 1,11 г хлористого кальция в 10 мл воды и полученную смесь перемешивают. Выпавший осадок извлекают фильтрованием и высушивают с получением 2,4 г целевого продукта в виде белого порошка с т.пл. примерно 260°C. Выход 79,0%.

Вычислено, %: С 44,73; Н 3,44; N 8,69.



Найдено, %: С 47,88; Н 3,23; N 8,83.

По методике, описанной в примере 11, получают следующие соединения: магниевая соль 1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-оксипиразола, т.пл. примерно 270°C;

алюминиевая соль 1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-оксипиразола, т.пл. примерно 155°C;

железная соль 1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-оксипиразола, т.пл. примерно 170°C;

медная соль 1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-оксипиразола, т.пл. выше 300°C;

натриевая соль 1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-оксипиразола, т.пл. выше 300°C.

Пример 12. Изопропиламинная соль 1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-оксипиразола.

В 50 мл бензола суспендируют 2,85 г 1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-оксипиразола и к суспензии при перемешивании добавляют 0,7 г изопропиламина. Затем смесь перемешивают при комнатной температуре в течение примерно 1 час. Растворитель отгоняют и остаток охлаждают. Твердое вещество извлекают фильтрованием, промывают петролейным эфиром и высушивают с получением 3,2 г целевого продукта в виде белого порошкообразного вещества с т.пл. 130–140°C. Выход 93,2%.

Вычислено, %: С 52,34; Н 5,56; N 12,21.

Найдено, %: С 52,09; Н 5,72; N 12,59.

Пример 13. Хлоргидрат 1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-оксипиразола.

К 0,3 г 1,3-диметил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-оксипиразола добавляют 2 мл концентрированной соляной кислоты и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре 6 час. После завершения реакции реакцию смесь постепенно охлаждают и целевой продукт извлекают фильтрованием. Продукт промывают небольшим количеством метанола, а затем н-гексаном и высушивают с получением 0,20 г целевого продукта в виде белого порошка с т.пл. 115-125°C (с разложением). Выход 57,1%.

Вычислено, %: С 44,82; Н 3,45; N 8,71; Cl 33,07.

$C_{12}H_{11}N_2Cl_2O_2$
Найдено, %: С 45,16; Н 3,57; N 8,85; Cl 32,93.

По методике, описанной в примере 13, получают хлоргидрат 1,3-диметил-4-(3,4-диметоксибензоил)-5-оксипиразола, т.пл. 164-165°C.

Пример 14. 1-Аллил-3-метил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-оксипиразол.

Суспензию 1,4 г 1-аллил-3-метил-2-пиразолинона-5 и 0,74 г гидроксида кальция в 20 мл изопропанола кипятят с обратным холодильником при перемешивании 1,5 час. После охлаждения к полученной смеси добавляют по каплям 2,3 г хлористого 2,4-дихлорбензоила. После завершения добавления по каплям полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 5,5 час. После завершения реакции растворитель отгоняют и к остатку добавляют 3 мл 2 н. раствора соляной кислоты для доведения значения pH до 3,0. Затем смесь экстрагируют хлороформом и растворитель отгоняют из экстракта. Остаток растворяют в небольшом количестве бензола и раствор промывают водой, высушивают над безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Полученный остаток перекристаллизовывают из изопропилового эфира, содержащего небольшое количество дихлорметана, и получают 1,18 г целевого продукта в виде белых кристаллов с т.пл. 161-163°C. Выход 40,7%.

Вычислено, %: С 47,86; Н 3,35; N 9,30; Cl 23,54.

$C_{12}H_{16}N_2Cl_2O_3$
Найдено, %: С 47,33; Н 3,41; N 9,06; Cl 23,31.

Пример 15. 1-Аллил-3-метил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-пиразолил-4-толуолсульфонат.

Раствор 180 мг 1-аллил-3-метил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-оксипиразола в 6 мл бензола и 58,4 мг триэтиламина перемешивают при комнатной температуре 1 час и добавляют 110 мг хлорангидрида 4-толуолсульфокислоты. Затем полученную смесь кипятят с обратным холодильником 1 час. После завер-

шения реакции к реакционной смеси добавляют воду и органический слой отделяют. Органический слой высушивают над безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняют и маслянистый остаток перекристаллизовывают из смеси бензола с н-гексаном. Получают 173 г целевого продукта в виде бесцветных призм с т.пл. 113-114°C. Затем растворитель отгоняют от маточной жидкости и перекристаллизовывают из н-гексана с получением 26 мл целевого продукта. Общий выход составляет 73,9%.

Вычислено, %: С 54,20; Н 3,90; N 6,09; S 6,89; Cl 15,24.

$C_{21}H_{18}O_4N_2SCl_2$
Найдено, %: С 54,45; Н 3,98; N 6,09; S 6,80; Cl 15,19.

По приведенным методикам получают следующие соединения:

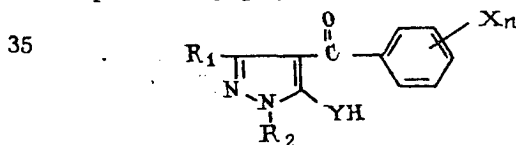
1-аллил-3-метил-4-(2-хлор-4-нитробензоил)-5-пиразолил-4-толуолсульфонат, т.пл. 96-99°C;

1-аллил-3-метил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-(4-хлорбензоилокси)-пиразол, т.пл. 155-157°C;

1-аллил-3-метил-4-(2,4-дихлорбензоил)-5-избутирилоксипиразол, т.пл. 62-63°C.

Формула изобретения

Способ получения производных пиразола формулы I



40 где R_1 - атом водорода или C_1-C_6 - алкил;

R_2 - C_1-C_6 - алкил или C_3-C_6 - алкенил;

45 X - атом галогена, нитрогруппа C_1-C_4 - алкил, моно-тригалогенированный C_1-C_2 - алкил, C_1-C_4 - алкоксигруппа, C_1-C_4 - алкансульфонил, цианогруппа, C_1-C_4 - алкилтиогруппа, алифатический C_2-C_5 - ацил или бензоил;

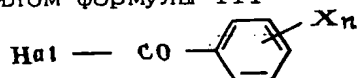
50 n = 1, 2, 3 или 4, причем если n = 2, 3 или 4, то заместители X могут быть одинаковые или различные; при условии, что X не является 2-хлор- или 4-нитро- заместителем, если R_1 и R_2 - метильные группы, n=1 и Y - атом кислорода,

55 или их солей или эфиров органических кислот, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что производное пиразола формулы II



65 где R_1 и R_2 имеют значения, приведенные выше,

подвергают взаимодействию с галогид-
ным ацилом формулы III



где X и n имеют значения, приведен-
ные выше, и Hal - атом галогена,

и выделяют целевой продукт в сво-
бодном виде или в виде соли или эфира
органической кислоты.

Источники информации, принятые
во внимание при экспертизе

1. "Химия гетероциклических
5 соединения", 1972, № 6, 799-804.

Редактор Е.Хорина

Составитель Г.Якунина
Техред И.Асталов

Корректор И.Муска

Заказ 1658/65

Тираж 512

Подписное

ЦНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д.4/5

Филиал ППП "Патент", г.Ужгород, ул.Проектная, 4